SLEEPING SICKNESS BUREAU
RECEIVED
22 FEB. 1909

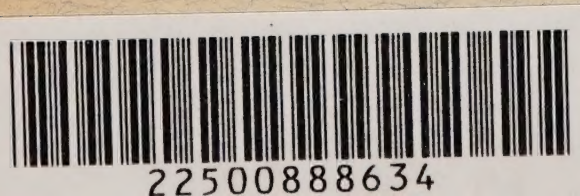
Ueber Partialfunktionen der Zelle.

Von Prof. P. Ehrlich.

Sonderdruck aus der Münchener medizinischen Wochenschrift
No. 5, 1909.

(Verlag von J. F. Lehmann in München.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. QH 550
1909
E33u



SLEEPING SICKNESS BUREAU.
LIBRARY.

Ueber Partialfunktionen der Zelle.*)

Von Prof. P. Ehrlich.

Die Geschichte der Erkenntnis der Lebenserscheinungen und der organisierten Welt lässt sich in zwei Hauptperioden einteilen. Lange Zeit hindurch war die Anatomie, insbesondere die Anatomie des menschlichen Körpers das α und ω der wissenschaftlichen Kenntnisse. Der weitere Fortschritt wurde erst durch die Entdeckung des Mikroskops ermöglicht. Lange Zeiten mussten noch verfliessen, bis durch Schwann die Zelle als die letzte biologische Einheit erwiesen wurde. Es hiesse Eulen nach Athen tragen, wenn ich hier an dieser Stelle die unabsehbaren Fortschritte, welche die Biologie in allen ihren Fächern der Einführung des Zellbegriffs zu verdanken hat, schildern wollte. Ist doch dieser Begriff die Achse, um welche die ganze moderne Wissenschaft vom Leben gravitiert.

Es ist wohl eine allgemein anerkannte und nicht bestrittene Tatsache, dass alles was im Körper vor sich geht, Assimilation, Desassimilation, im letzten Ende nur auf die Zelle zurückzuführen ist; weiterhin, dass die Zellen verschiedener Organe in spezifischer Weise voneinander differenziert sind und nur vermittels dieser Differenzierung ihre verschiedenen Funktionen ausführen.

Die hier gezeitigten Resultate sind im wesentlichen auf histologischen Untersuchungen toter und lebender Gewebe aufgebaut, wobei natürlich auch die Nachbarwissenschaften, die Physiologie, die Toxikologie, insbesondere die vergleichende Anatomie und die Biologie wertvollstes beigetragen haben. Und doch möchte ich glauben, dass das, was das Mikroskop uns leisten konnte und geleistet hat, jetzt sich seiner Grenze nähert und dass für ein weiteres Eindringen in das wichtige, alles beherrschende Problem des Zellebens die Anwendung optischer auch noch so verfeinerter Hilfsmittel versagen muss. Gerade jetzt ist die Zeit gekommen, in den

*) Nobel-Vortrag, gehalten am 11. Dezember 1908 zu Stockholm.

feinsten Chemismus des Zellebens einzudringen und den Vollbegriff der Zelle in eine grosse Zahl einzelner bestimmter Partialfunktionen zu zerlegen. Da aber das, was in der Zelle geschieht, im wesentlichen chemischer Art ist und da die Gestaltung chemischer Strukturen ausserhalb der Grenze der Sichtbarkeit gelegen ist, werden wir hier nach anderen Forschungsmethoden uns umsehen müssen. Diese Richtung ist nicht nur zum wirklichen Verständnis der Lebensvorgänge überhaupt von Wichtigkeit, sondern sie ist auch die Grundlage einer wirklich rationellen Verwendung der Arzneistoffe.

Der erste Schritt in dieses komplizierte Gebiet war, wie so häufig, durch einen Umweg gegeben. Nach Behrings ruhmreicher Entdeckung der Antitoxine hatte ich mir die Aufgabe gestellt, in das geheimnisvolle Wesen dieses Vorganges näher einzudringen, und es ist mir nach langen Arbeiten gelungen, hier den Schlüssel zu finden.

Wie Sie wissen, ist die Funktion, die Bildung von Antikörpern auszulösen, nur einer bestimmten Gruppe von giftigen Substanzen, den sogen. Toxinen, eigen. Es sind dies Stoffwechselprodukte tierischer oder pflanzlicher Zellen: Diphtheriegift, Tetanusgift, das Gift der Abrusbohne, Rizin, Schlangengift e tutti quanti. Keine von diesen Substanzen ist zur Kristallisation zu bringen, sondern sie gehören offenbar der Klasse der eiweissähnlichen Substanzen an. Das Toxin ist im allgemeinen charakterisiert durch zwei Eigenschaften: 1. durch seine Giftigkeit und 2. durch die Eigenschaft, im Tierkörper das spezifische Antitoxin auszulösen.

Bei meinen quantitativen Untersuchungen dieses Vorganges hat sich nun ergeben, dass die Toxine, speziell die Lösungen des Diphtherietoxins, sei es spontan bei längerem Stehen oder durch Einwirkung thermischer Einflüsse oder gewisser Chemikalien (Jod) eine Veränderung derart erfahren, dass sie ihrer Giftigkeit mehr oder weniger beraubt werden, dass aber ihre Fähigkeit, Antikörper auszulösen, erhalten bleibt. Ausserdem hat sich gezeigt, dass diese Umwandlungsprodukte, die ich als Toxoide bezeichne und denen bei seinen zahlreichen Versuchen auch mein verehrter Freund Professor Arrhenius begegnet ist, noch die Eigenschaft behalten haben, das Antitoxin in spezifischer Weise zu neutralisieren. Ja, es gelang in günstigen Fällen mir und andern der Nachweis, dass die Umwandlung von Toxin in Toxoid eine vollkommen quantitative sein kann derart, dass eine bestimmte Giftlösung vor und nach der Toxoidumbildung genau die gleiche Menge Antitoxin zu binden vermag.

Diese Tatsachen liessen nur eine Erklärung zu, darin bestehend, dass in dem Toxin zwei verschieden funktionierende Gruppen vorhanden sein müssen. Einer derselben, die auch im „Toxoid“ noch erhalten geblieben ist und die deshalb als die stabilere aufzufassen ist, muss das Vermögen vindiziert werden, einerseits bei Injektion in den Tierkörper immunisatorisch die Bildung von Antikörpern auszulösen und andererseits im Reagenzglas und in vivo Antikörper zu neutralisieren. Da nun die Beziehungen zwischen Toxin und seinem Antitoxin streng spezifischer Art sind — das Tetanusantitoxin neutralisiert ausschliesslich das Tetanusgift, das Diphtherieserum nur das Diphtheriegift, das Schlangenserum nur das Schlangengift, um nur einige wenige aus Hunderten von Beispielen anzuführen, — so muss man annehmen, dass zwischen den Antipoden eine chemische Bindung eintritt, welche im Hinblick auf die strenge Spezifität am leichtesten durch die Existenz zweier Gruppen von bestimmter Konfiguration erklärt werden kann, — von Gruppen, die aufeinander eingestellt sind wie „Schloss und Schlüssel“ — nach dem Vergleich von Emil Fischer. Bei der Festigkeit der Bindung einerseits und bei dem Umstande, dass die Neutralisation auch in sehr grossen Verdünnungen und ohne Hilfe chemischer Agentien vor sich geht, muss man annehmen, dass dieser Vorgang auf eine grosse chemische Verwandtschaft zurückzuführen ist und wahrscheinlich ein Analogon wirklicher chemischer Synthesen darstellt.

In der Tat haben die neueren Untersuchungen gezeigt, dass es möglich ist, durch chemische Eingriffe das Produkt der Kuppelung, die neutrale Verbindung Toxin-Antitoxin wieder in ihre Komponenten zu spalten. So hat z. B. insbesondere Morgenroth für eine Reihe von Giften — ich erwähne hier Schlangengift und Diphtheriegift — den Nachweis erbracht, dass unter dem Einfluss von Salzsäure die Verbindung wieder in ihre ursprüngliche Spaltstücke zerlegt werden kann, ähnlich wie in der reinen Chemie feste Verbindungen, z. B. die Glykoside, unter dem Einfluss von Säuren in ihre beiden Komponenten: Zucker und den zugrundeliegenden aromatischen Komplex zerfallen. Es ergab sich aus diesen Untersuchungen, dass die beständige Gruppe des Toxinmoleküls, die ich als haptophore bezeichne, eine grosse chemische Aktivität spezifischer Art ausüben kann und es war nun das nächstliegende, anzunehmen, dass gerade diese Gruppe es sein muss, welche die Verankerung des Toxins an die Zelle bedingt. Wenn wir sehen, dass manche Bakteriengifte erst nach wochenlanger Inkubation Störungen hervorrufen und Herz oder Niere oder

Nerven schädigen, wenn wir sehen, dass die an Tetanus erkrankten Tiere monatelang Kontraktionen und Spasmen darbieten, so werden wir ja ohne weiteres darauf gedrängt, dass alle diese Erscheinungen nur durch eine Verankerung des Giftstoffes an ganz bestimmte Zellkomplexe bedingt sein können.

Ich nahm also an, dass sich z. B. das Tetanusgift mit bestimmten chemischen Gruppierungen des Protoplasmas von Zellen, speziell der motorischen Ganglienzellen verbinden muss, und dass diese chemische Bindung die Voraussetzung und die Ursache der Erkrankung darstellt. Ich habe daher solche Gruppierungen der Zellen kurzweg als „Giftrezeptoren“ oder einfach als „Rezeptoren“ bezeichnet. Wassermann hat diese meine Anschauung durch seine berühmten Versuche vollinhaltlich erweisen können, indem er als erster den Nachweis erbrachte, dass normales Gehirn imstande ist, bestimmte Mengen zugefügten Tetanusgiftes unschädlich zu machen. Wenn auch gegen diese Versuche manche Einwände gemacht worden sind, so haben sie sich doch nicht als stichhaltig erwiesen und ich glaube jetzt als sicheres Resultat hinstellen zu können, dass in der Tat in den Zellen spezifische Gruppierungen vorhanden sein müssen, die das Gift fixieren. Und dass diese, die Fixation bedingenden Rezeptoren der Zelle mit dem haptophoren Teil des Toxins reagieren, geht aus den Immunisierungen durch Toxoide hervor, in denen eben nur die haptophore Gruppe erhalten geblieben ist. Da nun aber diese haptophore Gruppierung des Toxins eine höchst komplizierte und eigenartige stereochemische Struktur besitzen muss, und da sie eben gleichzeitig und gleichsinnig mit den Zellrezeptoren und dem Antitoxin reagiert, so ist hieraus zu folgern, dass die im Protoplasma haftende Gruppe, der Zellrezeptor, mit dem im Serum der immunisierten Tiere in Lösung befindlichen „Antitoxin“ identisch sein muss, denn ein wirklicher Kunstschlüssel wird nicht zu gleicher Zeit verschiedene Schlösser öffnen. Da nun der Zellrezeptor offenbar das Präformierte, das künstlich erzeugte Antitoxin erst die Folge, also das Sekundäre darstellt, ist die Annahme kaum von der Hand zu weisen, dass das Antitoxin nichts anderes darstellt, als abgestossene Bestandteile der Zelle, und zwar im Uebermass abgestossene Rezeptoren. Die Erklärung dieser Tatsache war sehr naheliegend. Man braucht nur anzunehmen, dass die verschiedenen spezifischen Zellrezeptoren, die das Schlangengift, das Diphtheriegift, das Tetanusgift, das Botulismusgift etc. aufnehmen, nicht an und für sich dazu

bestimmt sind, als Giftfänger zu dienen für Stoffe, mit denen das Tier unter den gewöhnlichen Verhältnissen seines Lebens vielleicht nie in Berührung kommt, sondern dass sie re vera dazu bestimmt sind, normale Stoffwechselprodukte chemisch zu binden, d. h. zu assimilieren. Durch die Besetzung dieser Rezeptoren, die als assimilationsfähige Seitenketten des Protoplasmas aufgefasst werden können, mit dem Toxin, wird die betreffende Normalfunktion dieser Gruppe ausgeschaltet und es tritt das ein, was man nach dem von Karl Weigert erkannten Grundgesetz vom Gewebsdefekt und seinem Ausgleich erwarten musste — der Ausfall wird nicht nur gerade ausgeglichen, sondern übermässig gedeckt, d. h. es findet die Hyperregeneration statt. Schliesslich bilden sich bei der Häufung und Wiederholung der Injektionen so viele derartige Gruppierungen im Leibe der Zellen, dass dieselben sozusagen die normalen Funktionen hemmen und die Zelle sich des störenden Ueberschusses entledigt, indem sie denselben ins Blut abstösst.

Die kolossale Differenz zwischen injizierter Giftmenge und erzeugtem Antitoxin ist wohl das am meisten charakteristische dieses Vorganges, der am besten durch die Angabe von Knorr erhellt wird, dass ein Teil Toxin eine Menge von Antitoxin erzeugt, die das Millionenfache der auslösenden Giftmenge neutralisieren kann.

In manchen Köpfen spielt sich allerdings der Vorgang viel einfacher ab. So meint Straub, dass er im wesentlichen analog sei mit einfacheren Vorgängen der vitalen Entgiftung, z. B. mit der Bildung einer Aether-Schwefelsäure aus injiziertem Phenol, und dass diese Vorgänge sich nur dadurch unterscheiden, dass die Phenolschwefelsäure im Organismus beständig ist, der Komplex Toxin-Antitoxin im Organismus aber nicht zusammenhält, sondern partiell zerstört wird. Dabei soll aber nur die eine Komponente, das injizierte Toxin, zugrunde gehen, die andere, das Reaktionsprodukt des Organismus, aber — als im Körper entstanden und somit nicht körperfremd — sich der Elimination entziehen und im Blute und den Säften erhalten bleiben. Durch systematische Repetitionen der Vergiftung könnte man das Blut dann anreichern an Schutzkraft, so dass es, anderen Organismen einverleibt, auch diese vor vergiftenden Krankheiten schütze und somit als Heilserum funktioniere.

Soweit Straub. — Gegenüber einer so einfachen Deutung muss es nur wundernehmen, dass diese Frage die grosse Schar der Immunitätsforscher so lange Jahre hindurch in Anspruch genommen hat. Tatsächlich ist dem Autor aber der

springende Punkt vollkommen entgangen, nämlich der Umstand, dass nach seiner Theorie eine bestimmte Toxinmenge genau nur die äquivalente Antitoxinmenge produzieren könnte! Re vera ist das aber glücklicherweise bei der Immunisierung nicht der Fall. Es ist vielmehr nachgewiesen — und ich erinnere daran, was ich vorher über Knorr gesagt habe —, dass ein Teil Gift so viel Antikörper erzeugen kann, dass das Millionenfache der Aequivalenz erreicht wird. Hierdurch dürfte das Unhaltbare der Straub-schen Anschauung erwiesen sein.

Viel wichtiger ist es, dass gerade durch den Nachweis dieser Hyperregeneration die Präformation und die chemische Individualität der betreffenden Toxinrezeptoren erwiesen ist. Das, was in der Zelle fortwährend neu sich bilden und nach Art eines Sekretes ins Blut sezerniert werden kann, muss eine chemische „Individualität" haben und mit dieser Erkenntnis war der erste Schritt getan, welcher zur Differenzierung des Zellbegriffes in eine grosse Zahl gesonderter Einzelfunktionen führte. Ich hatte von Anfang an angenommen, dass das Toxin nichts weiter darstelle, als einen assimilationsfähigen Nährstoff, dem ausserdem — durch eine Art Zufall — noch eine Nebengruppierung, meist labiler Art anhängt, welche die toxische Wirkung als solche bedingt.

Diese Anschauung, die von mir von Anfang an vertreten wurde, hat in der Folgezeit sehr rasch mannigfache Bestätigung gefunden. Es hat sich in der Tat die vollständige Unabhängigkeit von haptophorer und toxophorer Gruppe zur Evidenz dadurch erweisen lassen, dass man Stoffe auffand, welche die Fähigkeit der Antikörperauslösung besassen, also Antigene waren, ohne dabei eine Giftwirkung auszuüben. Vor allem darf ich Sie hierbei an die zuerst von Kraus, Tschistowitsch und Bordet entdeckten Präzipitine erinnern. Durch die Feststellung der wichtigen Tatsache, dass auch die genuinen Eiweisstoffe des tierischen und pflanzlichen Organismus, gleichgültig ob sie Giftwirkung ausüben oder nicht, imstande sind, spezifisch-chemisch reagierende Antikörper zu erzeugen, war der Nachweis der Antigennatur auch auf eigentliche Nährstoffe ausgedehnt, wie das nach meinen Anschauungen von vornherein zu erwarten war. Aber auch unter den Giften, welche die Natur produziert, sind solche aufgefunden worden, welche die Unabhängigkeit des haptophoren und des toxophoren Apparates ohne weiteres erkennen lassen. Es handelt sich hier um die Zytotoxine, welche sich im Blutserum höherer Tiere normalerweise vorfinden, oder durch Immuni-

sierung mit irgend einer Zellart willkürlich hervorgerufen werden können, und die sich von allen anderen uns bekannten Giften durch ihre ausserordentliche Spezifität unterscheiden, durch eine Monotropie der Wirkung, durch welche bisher nur diese, der Fabrikationsstätte des lebenden Tierkörpers entstammenden Gifte ausgezeichnet sind. Durch ihre komplexe Konstitution ist eine Differenzierung des haptophoren und des toxophoren Prinzips in sinnfälliger Weise erkenntlich, so dass hier der distributiven Komponente, den Ambozeptoren, die Funktion zuerteilt ist, durch die nach erfolgter Lokalisation eintretende Aviditätserhöhung die eigentlich aktiven Stoffe an das getroffene Substrat zu konzentrieren. Dass die tierischen Zellen Antigene sind, ohne giftig zu wirken, beweist zugleich, ebenso wie die Möglichkeit der Immunisierung mit gelösten Eiweissstoffen, die allein verantwortliche Natur der haptophoren Gruppe in Bezug auf die Antikörperbildung.

Gerade die Erkenntnis und die Analyse der spezifischen Beziehungen zwischen haptophoren Antikörpergruppen und Rezeptoren ist ja von grösster theoretischer und praktischer Bedeutung für die neuere Serodiagnostik geworden. Ich erinnere Sie nur an die Bestimmung des Agglutinationstiters, welche bei der W i d a l schen Reaktion auf Typhus die bedeutsamste Anwendung gefunden hat; an die von W a s s e r m a n n und U h l e n h u t h begründete Eiweissdifferenzierung und ihre Bedeutung für den forensischen Blutnachweis; an die durch W r i g h t inaugurierte Messung des opsonischen Index, sowie an die mannigfache Anwendung, welche das Verfahren der Komplementbindung — dessen wissenschaftliche Grundlage gleichfalls auf dem Prinzip der Verankerung des Antikörpers an die haptophore Gruppe beruht — gefunden hat.

Ich will hier auf diesen Gegenstand nicht weiter eingehen und nur „d i e“ Konsequenz daraus ziehen, dass es eine R e i h e von Nährstoffen, wohl meist eiweissartiger Natur gibt, die an den Zellen s p e z i f i s c h e Rezeptoren vorfinden, und dass es somit möglich ist, auf dem W e g e d e r I m m u n i s i e r u n g diese Gebilde in reicher Fülle und in der Form typischer Varietäten — wie solche die Agglutinine, die Präzipitine, die Ambozeptoren, die Opsonine einerseits, die Antitoxine und Antifermente andererseits darstellen — ins Blut herauszulocken und sie daselbst in solchem Masse anzuhäufen, dass ein eingehendes Studium dieser Substanzen, das im Zellverbande ganz unmöglich ist, nun tatsächlich vorgenommen werden kann. Wie weit die Analyse solcher Vorgänge getrieben werden kann, beweist das Studium der Verbindungsart vom Toxin-Antitoxin

und die Erkenntnis des so komplizierten Spiels der Ambozeptoren.

Natürlich ist das Geheimnis des Lebens, welches mit dem komplizierten Organismus eines mechanischen Kunstwerkes zu vergleichen ist, dadurch selbst nicht gelöst, aber die Möglichkeit, einzelne Räder herauszunehmen und dieselben genau zu studieren, bedeutet doch immerhin einen Fortschritt gegenüber der alten Methode, das ganze Werk zu zertrümmern und aus dem Gemenge der Bruchstücke irgend etwas eruieren zu wollen.

Ich bezeichne alle die Rezeptoren, die dazu befähigt und bestimmt sind, Nährstoffe für die Zelle zu assimilieren, als „Nutrizeptoren“ und möchte diese Nutrizeptoren als die Quelle der theoretisch und praktisch so bedeutsamen Antikörper, die ich oben namentlich aufgeführt habe, auffassen. Selbstverständlich wird der, welcher den plurimistischen Standpunkt einnimmt — und dieser erscheint mir bei dem komplizierten System des Organismus, der fast unendlichen Vielfältigkeit und Spezifität der Zellfunktionen unumgänglich notwendig —, annehmen müssen, dass eine ganze Reihe von Nutrizeptoren verschiedener Art existieren. Dieselben sind immunisatorisch in drei Arten zu differenzieren:

1. in solche, die nicht in der Form von Antikörpern in das Blut übertreten. Man wird annehmen können, dass das der Fall sein wird wahrscheinlich bei denjenigen Nutrizeptoren, die den allereinfachsten Funktionen dienen, etwa der Aufnahme von einfachen Fettstoffen oder Zuckerarten.

2. In solche, die in der Form der oben erwähnten und charakterisierten Antikörper in das Blut übertreten und deren Entstehung einer Hyperregeneration entspricht.

3. Die dritte Form stellt einen Gegensatz hierzu dar, indem es sich hier nicht um Neubildung, sondern um einen Rezeptorenschwund handelt. Experimentelle Beweise für dieses Vorkommen sind allerdings bisher nur sehr spärlich vorhanden gewesen. Das einzige bekannte dürfte vielleicht der von H. Kossel erhobene Nachweis sein, dass bei längerer Immunisierung von Kaninchen mit dem hämotoxischen Aalserum die Blutkörperchen schliesslich als solche unempfindlich gegen dieses Agens wurden, gleich als ob sie die spezifischen Rezeptoren eingebüsst hätten.

Nun ist es mir in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Dr. Röhl und Fräulein Gulbransen gelungen, in das Wesen des künstlichen Rezeptorenschwundes näher einzudringen und den ganzen Mechanismus klarzulegen. Aus unserer demnächst erscheinenden umfänglicheren Arbeit möchte ich

hervorheben, dass die Versuche an Trypanosomen angestellt worden sind. Es war seiner Zeit von Franke in meinem Institut ein Affe mit einer bestimmten Trypanosomenart infiziert worden, dann durch chemotherapeutische Agentien der Heilung zugeführt und dann wieder, um die Immunität des Tieres zu prüfen, mit dem Ausgangsstamm neu infiziert worden. Hierbei zeigte sich aber wider Erwarten, dass der Affe nicht immun war, sondern dass nach einer sehr verlängerten Inkubationsperiode Neuerkrankung auftrat. Behandelte man mit dem von dem erkrankten Tiere stammenden id est trypanosomhaltigen Blut Mäuse, so erkrankten sie und verfielen dem Tode. Entfernte man aber aus dem Affenblut vorher die Trypanosomen, so zeigte es sich, dass das gewonnene Serum imstande war, die Ausgangsparasiten zur Abtötung zu bringen. Es ging hieraus hervor, dass sich im Affen eine Abart der Parasiten gebildet hatte, die im Gegensatz zum Ausgangsstamm nicht mehr vom Serum geschädigt wurde, — also ein serumfester Stamm. Aehnliche Beobachtungen sind gleichzeitig von Kleine und letzthin auch von Mesnil erhoben worden.

Behandelt man nun Versuchstiere, die mit einer bestimmten Trypanosomenart infiziert worden sind, nicht mit einer vollen sterilisierenden Dosis geeigneter Stoffe (Arsanil, Arsazetin, Arsenophenylglyzin), sondern mit einer etwas geringeren, so verschwinden auf mehr oder weniger lange Zeit die Trypanosomen aus dem Blut. Eine Bildung von Antikörpern hat, wie sich leicht erweisen lässt, auch in diesem Fall stattgefunden. Die wenigen der Abtötung entgangenen Prasiten bleiben nun mehr oder weniger lange Zeit in den Organen liegen, passen sich den im Serum vorhandenen Antistoffen allmählich an und kommen dann, sobald dies geschehen ist, wieder ins Blut, um sich hier rasch zu vermehren und den Tod des Tieres herbeizuführen. Ueberträgt man die so erhaltenen Trypanosomen auf eine Reihe von Mäusen, die vorher mit dem Ausgangsstamm infiziert und durch Anwendung geeigneter Dosen zur Heilung gebracht worden sind, und die hierdurch Träger der spezifischen Antikörper geworden sind, und auf eine zweite Reihe normaler Mäuse, so überzeugt man sich, dass die Parasiten in beiden Reihen gleich schnell angehen. Es haben also die Parasiten des Rezidivstammes eine biologische Abänderung erfahren, indem sie serumfest geworden sind.[1]) Die so

[1]) Zu genau dem gleichen Stamm gelangt man übrigens auf eine andere, vielfach bequemere Weise, die darin besteht, dass man Mäuse mit dem Ausgangsstamm infiziert, sie am zweiten Tage durch eine volle

erzeugte Abänderung der Parasiten ist nicht oberflächlicher Art, sondern kann durch viele Monate hindurch bei Passagen durch normale Tiere unverändert fortgeführt werden. Der Rezidivstamm behält seine Eigenschaft, gegen die durch den Ausgangsstamm erzeugten Antikörper fest zu sein, unverändert bei und ist hierdurch in absolut sicherer Weise zu erkennen.

Nun galt es, einen Einblick zu erhalten in das Wesen dieses Vorganges. Die Erklärung hierfür, die wir nach vielfach variierten Experimenten gewonnen haben, ist folgende: In dem Ausgangsstamm ist eine bestimmte einheitliche Art von Nutrizeptoren, die wir als Gruppe „A" bezeichnen wollen, in reichem Masse vorhanden. Werden nun die Parasiten innerhalb des Mäuseorganismus abgetötet und aufgelöst, so wirkt die Gruppierung „A" als Antigen und erzeugt nun einen Antikörper, der seiner Entstehung nach Verwandtschaft zur Gruppe „A" besitzt. Wenn man nun lebende Parasiten, sei es im Reagenzglas, sei es in vivo mit diesem Antikörper in Berührung bringt, so wird derselbe von den Trypanosomen verankert. Unter dem Einfluss dieser Besetzung erleiden in vivo die Parasiten diejenige biologische Abänderung, die zu dem Rezidivstamm überführt. Diese Abänderung geschieht in der Weise, dass in dem neuen Stamm die ursprüngliche Gruppierung „A" verschwindet und dafür eine neue Gruppierung, die als „B" bezeichnet werden möge, auftritt. Dass in dem Rezidivstamm eine neue Gruppierung vorhanden ist, ist in folgender Weise ersichtlich; infiziert man zwei Mäuse mit dem Rezidivstamm, Träger der Gruppierung „B", heilt sie komplett und infiziert die eine Maus mit dem Ausgangsstamm, die andere mit dem Rezidivstamm selbst, so geht die Nachimpfung mit dem Ausgangsstamm, Träger der Gruppierung „A" glatt an, während die Nachinfektion mit dem Rezidivstamm zunächst versagt. Es geht daraus hervor, dass Ausgangsstamm und Rezidivstamm dysidentisch sind oder zwei verschieden funktionierende Gruppen besitzen müssen. Wir haben hier also einen typischen Fall immunisatorisch erzeugten Rezeptorenschwundes unter Bildung einer ganz neuen Rezeptorenart.

Ob man diese Veränderung als eine Mutation oder Variation bezeichnen will, ist wohl von geringer Bedeutung, die Haupt-

---

Dosis absolut heilt und dann nach 2—3 Tagen mit dem gleichen Stamm neu infiziert. Es treten dann nach mehr oder weniger langer Zeit Parasiten im Blut auf, die vollkommen denen des Rezidivstammes entsprechen.

sache ist, dass sie bewusst künstlich erzeugt werden kann und dass sie vererblich ist. Bei dem grossen Interesse aber, das gerade dieses Problem in der Biologie und Entwicklungsgeschichte hat, haben wir uns bemüht, ein näheres Verständnis dieses Vorganges zu gewinnen.

Zunächst galt es hierbei festzustellen, in welcher Weise die Trypanosomenantikörper die Parasiten beeinflussen. Der gewöhnlichen Annahme der Immunitätslehre entsprechend könnte man voraussetzen, dass diese Antikörper direkte Giftwirkungen auslösen, also toxophore oder trypanolytische Gruppen enthalten, und dass somit die Verankerung als solche eine Schädigung resp. Abtötung der Zelle auslösen müsste. Das ist aber, wie ich und meine Mitarbeiter uns überzeugt haben, nicht der Fall. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Trypanosomenrassen, die nur eine einheitliche Gruppierung „A", „B" oder „C" etc. enthalten und die daher als „Unionen" bezeichnet werden mögen, kommen andere Arten vor, die gleichzeitig zwei Gruppierungen, z. B. „A" und „B" in ihrem Protoplasma besitzen und daher „Binionen" genannt sein mögen. Lässt man auf einen solchen Binio „A"-„B" den isolierten Antikörper „A" oder „B" wirken, so findet hierdurch nicht die mindeste Schädigung des Wachstums statt. Dieselbe erfolgt erst dann, wenn gleichzeitig der Parasit von den beiden Antistoffen okkupiert wird. Es folgt daraus, dass die Anwesenheit von Antikörpern keine direkte toxische Wirkung auf die Trypanosomen ausübt, sondern es scheint aus diesem dreifachen Versuch hervorzugehen, dass der Antikörper nur dadurch wirkt, dass er durch die Besetzung der betreffenden Gruppe die Zufuhr der Nährstoffe verhindert. Daher kann, wenn in dem Binio A-B die Gruppierung A durch den Antikörper verschlossen wird, der Parasit vermittels seiner Gruppierung „B" weiter vegetieren. Es ist hiermit auch der Nachweis erbracht, dass die Gruppierungen „A" und „B" im wesentlichen als Nutrizeptoren aufzufassen sind.

Ist die Menge des Antikörpers sehr gross, so kann der Parasit sich überhaupt nicht mehr ernähren und stirbt ab. Man kann sich davon am einfachsten überzeugen, wenn man die Parasiten mit verschiedenen Mengen Antiserum im Reagenzglas mischt. Bei den hohen Konzentrationen, die die Ernährungszufuhr vollkommen abbinden, erfolgt eine Abtötung der Parasiten, dagegen bildet sich ein Rezidivstamm bei den schwächeren Konzentrationen, die eine vita minima gestatten, in welcher die Mutation erfolgen kann. Diese Mutation ist also ausschliesslich auf Hunger des Protoplasmas zurückzuführen, unter dessen Einfluss neue potentielle Anlagen

des Trypanosomens zur Entfaltung kommen. Ich bezeichne daher derartige Antikörper, wie wir sie eben gesehen haben, und die rein antinutritiv wirken, als „Atrepsine", und glaube, dass diese nicht nur bei den Bakterien, sondern überhaupt in der Biologie eine ausserordentlich grosse Rolle spielen dürften.

Mit der Idee, dass für die Aufnahme der verschiedenartigen Nährstoffe in der Zelle bestimmte Gruppierungen chemischer Art vorhanden sind, wird sich, nachdem ihre Existenz durch die Anwesenheit der Antikörper bestimmt erwiesen ist, wohl die Mehrzahl der Fachgenossen leicht befreunden können. Viel schwieriger aber ist die Frage, ob auch für die Aufnahme anderer weniger komplizierter Substanzen analoge Funktionsgruppen vorhanden sind. Für die einfachste weitere Funktion der Zelle, nämlich die Sauerstoffaufnahme ist diese Frage meiner Ansicht nach zum Teil schon gelöst. Man weiss, dass im Hämoglobinmolekül es ausschliesslich der organisch gebundene Eisenrest ist, welcher die lockere Bindung an Sauerstoff einerseits, an Kohlenoxyd und Blausäure andererseits vermittelt. Man wird nun im Protoplasma der roten Blutkörperchen bestimmte Gruppierungen annehmen müssen, die eine maximale Verwandtschaft zum Eisen besitzen, mit ihm eine komplexe Verbindung von den charakteristischen funktionellen Eigenschaften bilden. Es wäre mithin das Protoplasma der roten Blutkörperchen durch die reiche Anwesenheit von „Ferrozeptoren" gekennzeichnet, deren Komplettierung durch Eisen dann zum fertigen Hämoglobinmolekül führt. In ähnlicher Weise wird man auch annehmen müssen, dass im blauen Respirationsfarbstoff der Krebse „Kuprozeptoren" und in anderen wohl „Manganozeptoren" vorhanden sind. Auch die Lokalisation des Jods in bestimmten Drüsensystemen, insbesondere in der Schilddrüse, und der Nachweis, dass das Jod in bestimmten aromatischen Seitenketten gruppiert sei, wird man nach dieser Richtung deuten müssen.

Viel schwieriger dagegen ist die Frage, ob denn auch für die grosse Zahl der wirklichen Arzneimittel in der Zelle solche präformierten Chemorezeptoren anzunehmen sind. Diese Frage führt uns in das wichtige Gebiet des Zusammenhanges zwischen Konstitution und Wirkung, der die Grundlage für einen rationellen Ausbau der Therapie darstellt. Erst wenn wir die Angriffsstellen der Parasiten wirklich kennen, wenn wir das festgestellt haben, was ich als die therapeutische Biologie der Parasiten be-

zeichne, wird ein erfolgreicher Kampf gegen die Infektionserreger möglich sein.

Ich habe daher diese meine Studien über den Nachweis bestimmter Chemorezeptoren an erster Stelle an einzelligen Lebewesen, den Protisten ausgeführt, weil hier die Bedingungen für eine klare Erkenntnis viel günstiger sind, als dies in dem unendlich komplizierten Getriebe der höheren Organismen möglich ist. Ich legte mir also die Frage vor: besitzen die Trypanosomen in ihrem Protoplasma bestimmte Gruppierungen, die die Fesselung bestimmter chemischer Substanzen bedingen?

Wenn eine bestimmte Substanz imstande ist, im Reagenzglas oder im Tierkörper Trypanosomen oder andere Parasiten abzutöten, so kann dies ja nur dadurch geschehen, dass sie in denselben eine Speicherung erfährt, aber über den Vorgang selbst kommt man durch die Feststellung dieser nackten Tatsachen nicht ins klare. Es gibt hier sehr viele Erklärungsarten und erst wenn es gelingt, zu beweisen, dass hier eine Funktion vorliegt, die in spezifischer Weise abgeändert und variiert werden kann, ist der Nachweis einer präformierten Bildung erbracht.

Leider scheint es, als ob der Weg, der bei den Nutrizeptoren den Beweis für die Präformation so leicht erbringen liess, nämlich der Uebertritt der losgelösten Rezeptoren ins Blut, bei den Chemorezeptoren nicht gangbar ist, da sie viel einfacher gebaut sind und an der Zelle haften bleiben, also nicht zur Abstossung gelangen.

Erst auf einem Umwege gelang es, hier klar zu sehen, und zwar führte derselbe über die arzneifesten Stämme der Trypanosomen. In Gemeinschaft mit meinen bewährten Mitarbeitern Franke, Browning und Röhl habe ich gezeigt, dass es gelingt, durch systematische Behandlung Trypanosomenstämme zu erzielen, die gegen die bisher bekannten drei trypanosomenfeindlichen Stoffe: Körper aus der Arsenreihe, Fuchsin und dem sauren Azofarbstoff aus der Benzopurpurinreihe, das Trypanrot, fest sind. Diese festen Stämme sind charakterisiert:

1. durch eine Stabilität der erworbenen Eigenschaft. Diese ist so gross, dass z. B. unser Arsenstamm jetzt, nachdem er während eines Zeitraums von 2½ Jahren etwa 380 mal durch Mäuse passiert ist, auch heute noch die gleiche Arzneifestigkeit besitzt, wie der Ausgangsstamm.

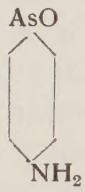
2. ist ein wesentlicher Charakter der Arzneifestigkeit ihre strenge Spezifität, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie nicht auf eine bestimmte Einzelverbindung, sondern auf die

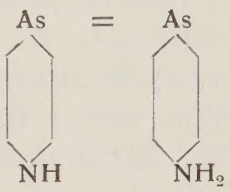
ganze chemische Gruppierung Bezug hat, welcher diese bestimmte Einzelverbindung angehört. So ist z. B. der gegen Fuchsin gefestigte Stamm nicht nur hiergegen fest, sondern auch gegen eine grosse Reihe verwandter Triphenylmethanfarbstoffe, z. B. Malachitgrün, Aethylgrün, Hexaäthylviolett. Im Gegensatz hierzu ist er aber empfindlich geblieben gegen die beiden anderen Typen, also gegen das Trypanrot und gegen ein Arsenikal. Eine entsprechende Spezifität zeigt der gegen Trypanrot und auch der gegen Arsenikalien feste Stamm. Dass in der Tat drei verschiedene Funktionen hier vorliegen, geht noch weiterhin daraus hervor, dass man durch sukzessive Behandlung eines und desselben Trypanosomenstammes mit den oben genannten 3 Stoffen einen dreifach festen Stamm zu erzielen vermag, und zwar einen Stamm, der gegen Vertreter aller dieser drei Klassen gefestigt ist. Ein solcher Stamm ist, unter der Voraussetzung der maximalen Festigung ausserordentlich wertvoll zur Erkennung neuer Typen von trypanoziden Agentien. Erhält man z. B. irgend eine neue Substanz, die imstande ist, als solche die gewöhnlichen Trypanosomen abzutöten, so braucht man diese Substanz nur auf den dreifach festen Stamm wirken zu lassen, um zu erkennen, ob ein neuer Heilstofftypus vorliegt oder nicht. Ist letzteres der Fall, so werden die dreimal festen Parasiten durch die Behandlung nicht verschwinden, sondern weiterwuchern; verschwinden sie aber, so entspricht die geprüfte Substanz keiner der drei erwähnten Heilstofftypen und es liegt ein Vertreter einer neuen Heilstoffklasse vor. Der dreifach feste Stamm ist also gewissermassen das cribrum therapeuticum, das therapeutische Sieb, mit Hilfe dessen es gelingt, Zusammengehöriges zu erkennen, Differentes zu scheiden.

Eine weitere wichtige Frage war nun die, festzustellen, in welcher Weise nun diese spezifische Arzneifestigkeit zustande kommt, und hier war es der Atoxylstamm, mit dem ich diese Versuche angestellt habe. Um einen genauen Einblick zu erhalten, schien es notwendig, das Verhalten der arsenfesten Parasiten auch im Reagenzglase ausserhalb aller Störungen und Komplikationen des Organismus vorzunehmen. Hierbei ergab sich bald eine grosse Schwierigkeit, die darin bestand, dass der am meisten in der Therapie verwandte Heilstoff, das Atoxyl (Paramidophenylarsinsäure) im Reagensglas überhaupt nicht die mindeste abtötende Wirkung auf Trypanosomen ausübt; selbst mehrprozentige Lösungen waren hierzu nicht ausreichend. Diese Erscheinung war um so auf-

fälliger, als innerhalb des menschlichen Körpers die Parasiten nach den Kochschen Ermittelungen nach Injektionen von 0,5 g Atoxyl binnen weniger Stunden zum Verschwinden gebracht werden konnten; es war hier also eine Abtötung bei einer Konzentration von 1: 120 000 erfolgt.

Hier lag nun ein Vorgang vor, den man in neuerer Zeit als „indirekte Wirkung" zu bezeichnen pflegt. Der Grund dieser Erscheinung war für mich nicht schwer festzustellen, nachdem ich in früheren Jahren die Reduktionskraft des Körpers so eingehend untersucht habe. Da wir nun wissen, dass Arsensäure im Körper in arsenige Säure übergeführt wird, da wir ferner wissen, dass die Kakodylsäure zu dem so übelriechenden Kakodyl reduziert wird, war es geboten, zuerst an Reduktionsverhältnisse zu denken. Nun ist in dem Atoxyl, der Paramidophenylarsinsäure der Arsenrest fünfwertig, während in den aus ihr erhaltenen zwei Reduktionsprodukten der Arsenrest — wie in der arsenigen Säure — nur dreiwertig fungiert. Wir erhielten auf diese Weise zwei verschiedene Produkte:

1. das monomolekulare p-Aminophenylarsenoxyd  und

2. das weitere, aus der Reduktion des letzteren entstehende gelbe Diamidoarsenobenzol 

Diese Substanzen erwiesen sich im Gegensatz zum Atoxyl im Reagenzglas und auch im Tierkörper als hochgradig trypanozid. So töteten von der Arsenoxydverbindung noch Lösungen von 1: 1000000 die Trypanosomen binnen einer Stunde ab. Das nahestehende p-Oxyphenylarsenoxyd hat noch stärkere Wirkung: 1: 10000000.

Hierdurch war erwiesen, dass der fünfwertige Arsenrest keinerlei trypanozide Funktionen mehr auslöst, sondern dass diese ausschliesslich an den dreiwertigen ungesättigten Zustand gebunden sind.

Schon vor mehr als 60 Jahren hat Bunsen in voraussehender Geistesschärfe darauf aufmerksam gemacht, dass das Kakodyl, das Reduktionsprodukt so giftig ist im Gegensatz zu der fast ungiftigen Kakodylsäure, und daraus den chemischen Charakter der Bindung des Kakodyls geschlossen. Hiermit

stimmt auch ausserordentlich gut überein, dass z. B. das ungesättigte Kohlenoxyd und eine Reihe anderer ungesättigter Verbindungen so viel toxischer sind als die entsprechenden gesättigten Radikale. Wir werden daher annehmen müssen, dass der Arsenozeptor der Zellen eben nur imstande ist, den ungesättigten und daher haftungsgierigen Arsenrest in sich aufzunehmen.

Mit Hilfe derartiger reduzierter Verbindungen war es nun leicht, den Atoxylstamm im Reagensglas zu untersuchen. Es zeigte sich hier, dass er durch geeignete Konzentrationen der Chemikalien noch abgetötet wurde, dass also ein Rezeptorenverlust, wie er bei dem Rezidivstamm von uns nachgewiesen ist, nicht vorlag. Aber ein Vergleich der abtötenden Dosis mit derjenigen, die notwendig war, um den gewöhnlichen Stamm zu vernichten, zeigte, dass der feste Stamm viel höherer Konzentration bedurfte, und dass eine Menge, die den gewöhnlichen Stamm sofort abtötete, auch nach einer Stunde die Lebensfähigkeit der festen Parasiten nicht im mindesten beeinträchtigte.

Diese Reagenzglasversuche schienen darauf hinzudeuten, dass der Arsenozeptor zwar noch im atoxylfesten Trypanosomenstamm erhalten geblieben war, dass er aber eine Verringerung seiner Avidität erfahren hatte, die dadurch zutage trat, dass erst bei Verwendung von viel stärkeren Lösungen, die zur Abtötung nötige Giftkonzentration erreicht wurde; der normale Arsenozeptor des Ausgangsstammes zieht infolge seiner ursprünglichen höheren Avidität auch aus dünneren Lösungen die gleiche Menge an sich.

Wir haben nun biologisch mit aller Schärfe beweisen können, dass in der Tat der Arsenozeptor eine bestimmte Funktion darstellt, deren Avidität auf immunisatorischem Wege systematisch und sukzessive verringert werden kann. Wir haben bis jetzt drei Stufen differenter Verwandtschaft erreichen können. Stufe I wurde dadurch erreicht, dass die Parasiten systematisch der Behandlung von p-Amidophenylarsinsäure und deren Azetylprodukt unterworfen wurde. Wir haben die Behandlung ad maximum durch Jahre hindurch fortgetrieben, so lange bis eine weitere Steigerung nicht mehr erfolgte. Dieser so erhaltene feste Stamm war nun auch gleichzeitig fest gegen eine ganze Reihe anderer Arsenikalien, unter denen ich besonders erwähne die p-Oxyverbindung, die Harnstoffverbindung, die Benzylidenverbindung, eine Reihe von Säurederivaten etc.

Da es nun möglich ist — und das kommt im Tierversuch sehr häufig vor — dass beim therapeutischen Vorgehen bei Tier und Mensch arsenfeste Stämme sich herausbilden und diese natürlich die erfolgreiche Fortführung der Therapie absolut verhindern, war es geboten, nun Stoffe zu finden, die auch noch imstande waren, den festen Stamm anzugreifen und sich mit dessen Rezeptoren zu verbinden. Nach langem Suchen fanden wir im ganzen drei Verbindungen, von denen die wichtigste das Arsenophenylglyzin ist. Es gelingt mit Hilfe dieser Verbindung auch den oben charakterisierten Arsenstamm I der Heilung zuzuführen, was nur so zu erklären ist, dass die Substanz nach Art einer Beisszange den Aviditätsstummel des Arsenozeptors packt. Durch diese Verankerung ist aber die Möglichkeit einer Höhertreibung der Arsenfestigkeit gegeben. In der Tat gelang uns das, allerdings nicht ohne viel Mühe, und wir gelangten aus dem Arsenstamm I zu einer höheren Stufe, dem Arsenstamm II, der vollkommen fest war gegen Arsenophenylglyzin.

Nun ist neuerdings von Plimmer ein Präparat, der Brechweinstein, aufgefunden worden, der ebenfalls in hohen Verdünnungen die Trypanosomen abtötet. Der Brechweinstein ist das Salz einer Antimonverbindung, das chemisch zu dem Arsen in naher Verwandtschaft steht. Als wir nun den Brechweinstein auf den Arsenstamm II prüften, fanden wir, dass derselbe durch den Brechweinstein abgetötet wurde. Uns gelang es ferner durch Behandlung des Arsenstammes II mit arseniger Säure noch eine weitere Steigerung herbeizuführen, derart, dass nun der dritte Stamm entstand, der Arsenstamm III, der nun auch Festigkeit gegen Brechweinstein gewonnen hatte. Besonders betonen möchte ich, dass dieser Arsenstamm III, der nur unter dem Einfluss von arseniger Säure herangezüchtet wurde, zwar gegen Brechweinstein, nicht aber gegen arsenige Säure fest war. Es ist dieses Resultat nur in der Weise zu erklären, dass man annimmt, dass eben die arsenige Säure von allen denkbaren Arsenikalien die maximalste Verwandtschaft zu dem Arsenrezeptor besitzt, und dass es vielleicht mit der grössten Mühe oder gar nicht gelingen wird, einen Stamm zu erzeugen — und es wäre das der Arsenstamm IV —, der auch fest wäre gegen arsenige Säure.

Für meine Anschauung, dass unter dem Einfluss und Angriff ausgewählter Verbindungen eine sukzessive Aviditätseinziehung desselben Rezeptors vor sich geht, könnte ich noch manche interessante Tatsache anführen, so z. B. die Er-

scheinung, dass man natürlich auch direkt mit einem stärker wirkenden Agens, also dem Arsenophenylglyzin, das Trypanosomen festigen kann. Ein so erzeugter Stamm erwies sich entsprechend unserer Erwartung auch fest gegen die Klasse der weniger aviden Stoffe, also Atoxyl, Arsazetin etc. Man würde also zu einem panfesten Stamm gelangen, wenn man gleich von den stärkstwirkenden Agentien — und es sind das Brechweinstein und arsenige Säure — bei der Festigung ausgehen würde. Leider scheint es nach unseren Arbeiten unmöglich, wenigstens bei kleineren Versuchstieren, mit Hilfe dieser Substanzen direkt Festigkeit zu erzeugen; man kann das eben nur auf dem Umwege der Vorbehandlung von Stämmen mit Phenylarsinsäurederivaten.

Bei der Einziehung der Avidität handelt es sich natürlich um einen chemischen Vorgang, der offenbar so zu deuten ist, dass in der Nachbarschaft der betreffenden Arsengruppierung andere Gruppen entstehen oder verschwinden, die die Reaktionsfähigkeit verringern. Ich darf vielleicht hier ein chemisches Beispiel anführen. Das Benzylzyanid reagiert mit Nitrosodimethylanilin. Zum Zustandekommen der Reaktion ist aber die Hilfe von Erhitzung und eines stärkeren Kondensationsmittels notwendig, des freien Alkalis. Führt man dagegen in den Benzolkern eine Nitrogruppe ein, so ist die Reaktionskraft der Methylengruppe ausserordentlich erhöht: es reagieren dann die beiden Substanzen Nitro-Benzylzyanid und Nitrosodimethylanilin schon in der Kälte. Hier hat also die Einführung der Nitrogruppe einen reaktionsbeschleunigenden Einfluss ausgeübt. Reduziert man die Nitroverbindung zu p-Amidobenzylzyanid, so ist dieses weniger reaktionsfähig, als das Ausgangsmaterial; es hat also die Amidogruppe einen reaktionsverringenden Einfluss ausgeübt, während das Azetylprodukt der Amidoverbindung ungefähr wie das Ausgangsmaterial reagiert.

Wir sehen an diesem einfachen Beispiel, dass drei verschiedene in der Parastellung am Benzolkern haftende Gruppierungen die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe entweder gar nicht beeinflussen, sie verstärken oder abschwächen. Die Abschwächung würde in unserem Falle der Aviditätseinziehung entsprechen.

Nach meiner Ansicht ist also das Protoplasma in eine grosse Zahl von Einzelfunktionen zu trennen, die in Form differenter Chemozeptoren zwischen den Nutrizeptoren eingestreut sind. Nach meiner Ansicht müssen diese beiden Haupt-

gruppen doch in einem engen Zusammenhange mit einander stehen. Hierfür spricht folgende Erwägung:

Die Trypanosomen verschiedener Herkunft, wie sie in den differenten Laboratorien gezüchtet werden, zeigen gewöhnlich gegenüber einem bestimmten Heilstoff von Anfang an ein verschiedenes Verhalten. So war z. B. der von mir zuerst versuchte Trypanosomenstamm Mal de Caderas widerstandslos gegen Trypanrot und es gelang auf diese Weise, mit diesem Stoff Heilung zu erzielen. Das ist auch heute noch möglich. Aehnliche gute Heilresultate hat auch Jakimoff in Russland erhalten, während Uhlenhuth bei seinen Stämmen gar keine Beeinflussung beobachtet hat. Es handelt sich also hier um natürliche Differenzen; dass dieselben aber nicht ganz willkürlich sind, geht daraus hervor. dass auch heute noch mein Stamm, der viele Jahre durch normale Mäuse hindurch passiert ist, genau dieselbe Heilbarkeit durch Trypanrot aufweist als früher. Im Gegensatz hierzu war der Naganastamm durch Trypanrot nicht zur Heilung zu bringen und verhält sich auch heute noch so. Aber als wir diesen letzteren Stamm in einen Rezidivstamm überführten, zeigte es sich, dass diese so lange Jahre fortgesetzte und erhaltene Eigenschaft binnen 14 Tagen sich geändert hatte. Es ist dieses ein Beweis dafür, dass die Chemozeptoren doch im Zusammenhange stehen mit der Konstitution des Protoplasmas und Abänderungen erfahren wenn wir die Konstitution des Protoplasmas mutativ ändern.

Der umgekehrte Fall, ob nämlich durch Beeinflussung der Chemozeptoren eine Aenderung der Zellsubstanz, speziell ihrer Nutrizeptoren erreicht werden kann, ist dagegen zur Zeit nicht einwandfrei festgelegt. Allerdings hat Browning beobachtet und mitgeteilt, dass durch die Serumreaktion der Fuchsin- und Atoxylstamm untereinander und vom Ausgangsstamm sich unterscheiden. Aber eine genauere Untersuchung hat später erwiesen, dass es sich hier nicht um spezifische, mit dem Fuchsin oder dem Arsen zusammenhängende Veränderungen handelte, sondern um Aenderungen, welche der oben geschilderten Rezidivmutation entsprechen; Aenderungen, die dadurch bedingt sind, dass während der Behandlung häufig die Mäuse Rezidive erfahren haben, die dann zur Bildung von Rezidivstämmen geführt haben.

Ich bin damit zum Schluss gekommen. Ich bin mir bewusst, dass das, was ich geboten habe, nur lückenhaft ist. Aber wie sollte das auch anders sein bei einem Thema, dessen wirklich erschöpfende Betrachtung die Re-

kapitulation einer unendlich langwierigen Arbeit darstellen würde. Auf jeden Fall wollte ich Ihnen zeigen, dass wir uns doch dem Problem nähern, einen Einblick zu gewinnen in das Wesen der Arzneiwirkungen, dessen Konzeption in der Erkenntnis de sedibus et causis pharmacorum bestehen muss. Ich hoffe auch, dass bei systematischer Verfolgung dieser Gesichtspunkte eine rationelle Ausbildung der Arzneimittelsynthese leichter als bisher möglich sein wird, und ich darf in dieser Beziehung wohl anführen, dass sich bisher das Arsenophenylglyzin im Tierexperiment als ein geradezu ideales Heilmittel bewährt hat. Denn mit Hilfe dieses Stoffes gelingt es eigentlich bei jeder Tierspezies und bei jeder Art von Trypanosomeninfektion, durch eine einmalige Injektion vollkommene Heilung zu erreichen, und es entspricht dieses Resultat dem, was ich als Therapia sterilisans magna bezeichne.

Redakteur:
Dr. Bernhard Spatz
Arnulfstrasse 26.

Verlag:
J. F. Lehmann
Paul Heyse-Strasse 26.

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN FÜR AMTLICHE UND PRAKTISCHE ÄRZTE.

Herausgegeben von
O. v. Angerer, Ch. Bäumler, O. v. Bollinger, H. Curschmann, H. Helferich, W. v. Leube, G. v. Merkel, J. v. Michel, F. Penzoldt, H. v. Ranke, B. Spatz, F. v. Winckel.

Die Münchener medizinische Wochenschrift bietet, unterstützt durch hervorragende Mitarbeiter, eine vollständige Uebersicht über die Leistungen und Fortschritte der gesamten Medizin, sowie über alle die Interessen des ärztlichen Standes berührenden Fragen. Sie ist

das grösste und verbreitetste medizinisch-wissenschaftliche Blatt deutscher Sprache.

Sie bringt: **Originalarbeiten** aus allen Gebieten der Medizin. Zahlreiche hervorragende Aerzte, Universitäts-Institute, Kliniken, Krankenhäuser etc. unterstützen die Münch. med. Wochenschr. durch ihre Beiträge.

Referate und **Bücherbesprechungen.** Unter dieser Rubrik bringt die Münch. med. Wochenschr. zusammenfassende Referate über aktuelle wissenschaftliche Fragen, sowie Besprechungen wichtiger Einzelarbeiten und neuer Erscheinungen auf dem Büchermarkte. Unter der Rubrik **„Neueste Journalliteratur"** gibt die Münch. med. Wochenschr. allwöchentlich kurze Inhaltsangaben der jeweils neuesten Hefte fast der gesamten deutschen Journalliteratur. So werden sofort nach ihrem Erscheinen regelmässig referiert:

Deutsches Archiv für klin. Medizin. — Zeitschrift für klin. Medizin. — Zeitschrift für Heilkunde. — Zentralblatt für innere Medizin. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. — Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen. — Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie. — Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. — Klinisches Jahrbuch. — Archiv für klin. Chirurgie. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. — Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie. — Zentralblatt für Chirurgie. — Zeitschrift für orthopädische Chirurgie. — Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie. — Archiv für Gynäkologie. — Zeitschrift für Gynäkologie. — Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. — Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. — Zentralblatt für Gynäkologie. — Gynäkologische Rundschau. — Archiv für Kinderheilkunde. — Monatsschrift für Kinderheilkunde. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. — Archiv für Verdauungskrankheiten. — Deutsche Zeitschrift für Nervenkrankheiten. — Archiv für Psychiatrie. — Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie. — Virchows Archiv. — Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. — Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. — Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen. — Archiv für Hygiene. — Zeitschrift für Hygiene. — Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte. — Soziale Medizin und Hygiene. — Berliner klin. Wochenschrift. — Deutsche medizinische Wochenschrift. — Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. — Wiener klin. Wochenschrift.

Die Literatur der medizinischen **Spezialfächer** wird ca. vierteljährlich, die **ausländische** in monatlich erscheinenden Uebersichten unter Zusammenfassung der praktisch wichtigsten Erscheinungen, referiert. Die hier besprochene Rubrik bietet einen Ueberblick über die medizinische Journalliteratur, wie er in gleicher Ausdehnung von keiner anderen Zeitschrift gegeben wird; sie ersetzt dem prakt. Arzt ein reich ausgestattetes Lesezimmer; sie hat sich daher auch von ihrer Begründung an grossen Beifalls seitens der Leser erfreut.

Berichte über **ärztliche Kongresse** und **Vereine.** Die Münch. med. Wochenschr. bringt die offiziellen Protokolle sowie regelmässige Originalberichte über die hervorragendsten med. Gesellschaften Deutschlands; ferner über die Naturforscher-Versammlungen, über die Kongresse für innere Medizin, für Chirurgie, für Gynäkologie etc. etc. In gleicher Weise wird über die Verhandlungen der bedeutendsten ausländischen gelehrten Gesellschaften berichtet.

Kleinere Mitteilungen verschiedenen Inhalts, **therapeutische** und **tagesgeschichtliche Notizen,** Hochschulnachrichten, Personalnachrichten, Amtliche Erlasse, Gesetze und Verordnungen etc. vervollständigen den Inhalt des Blattes.

Die der Münch. med. Wochenschr. beigegebene Gratis-Beilage **„Galerie hervorragender Aerzte und Naturforscher"** bringt bei gegebener Gelegenheit, wie Jubiläen, Todesfällen, die Porträts besonders verdienter Männer in sorgfältig ausgeführten Kunstblättern. Bisher sind 235 Porträts erschienen.

Bezugsbedingungen: Die Münchener med. Wochenschrift kostet im Vierteljahr in Deutschland direkt vom Verlag sowie bei allen Postanstalten und Buchhandlungen Mk. 6.—, nach dem Auslande Mk. 8.—, nach Oesterreich-Ungarn und Luxemburg Mk. 7.— Billiger und zu empfehlen ist der Bezug durch die Postämter in Belgien (Frk 8.08), Dänemark (Kr. 6.07), Italien (Frk 8.68), Luxemburg (Mk. 6.52), Niederlande (Fl. 4.15), Norwegen (Kr 5.93), Oesterreich-Ungarn (Kr. 7.32), Rumänien (Frk. 9.—), Russland: in Städten mit Zeitungspostämtern Rubel 2.85, bei den übrigen Postanstalten ohne Zustellgeb. Rubel 3.05, Schweden (Kr. 5.95), Schweiz (Frk. 8.05)

J. F. Lehmanns Verlag, München, Paul Heyse-Strasse 26.

E. Mühlthaler's Buch- und Kunstdruckerei A.G., München.